



- 2 JUIN 2003

RECEIVED 1 8 AUG 2003

WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

### **CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

#### **COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le \_\_\_\_\_\_2 6 MAI 2003

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE SIEGE 26 bls, rue de Saint Petersbourg 75800 PARIS cedex 08 Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04 Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23 www.inpl.fr

THE REPORT OF



## BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



PARTORAL OF LA PROPRIETE

26 bis, nue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

#### requête en délivrance page 1/2



				نــا	
REMISE DES PIÈCES			Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire 08 540 W /303		
DATE 22 RASI 2002			NOW ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE		
75 INPI PARIS			À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRES	3SÉE	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI  OZO6205			Cabinet GEFIB	a	
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE				•	
PAR L'INPI 2 2 MAI 2002			82, rue Baudin		
Vos références pour ce dossier (facultatif)		Щ	92300 LEVALLOIS PERRET	B	
Confirmation d'un dépôt par télécopie		No attribut ass	PIACO 2 1		
A NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'ure des A cases sulvantes			
Domination					
Demande de cortificat dividire		<u> </u>	The state of the s		
Demande divisionnaire					
Demanue divisionnaire					
Demande de brev <del>e</del> t initiale		No.	Date   :   ,   , , ,		
ou demande de certifical d'utilité initiale		No			
Transformation d'une demande de			Date :		
brevet européen Demande de brevel initiale		No	par I I I I	-	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou aspaces maximum)			Date L I I I		
NOUV	ELLES COMPOSITION	S MITTO A CITATO	TIQUES ET PHARMACEUTIQUES ET L		
DÉCLARATION DE PRIORITÉ		Pays ou organisation			
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE		Date _	N°		
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE		Pays ou organisation			
Demande antérieure française		Date :	N°		
		Pays ou organisation			
		Date	N°		
		☐ S'il y a d'aut	res priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Su	ite»	
DEMANDEUR		S'll y a Waute	es demandeurs, cochez la case et utilisez l'iniprintă	d Series	
Nom ou dénomination sociale		SYNERGIA	The state of the s	a de la constante de la consta	
Prénoms					
		Ltd			
N° SIREN		· ·			
Code APE-NAF		<del></del>		*******	
Adresse	T	BP 354	the state of the s		
	Rue	DF 334			
	Code postal et ville	12015 SAIN	T ETIENNE CEDEX 2		
	1,0	Tance	" CODEX Z	]	
Nationalité		rançaise ···	THE RELEASE OF THE PROPERTY OF		
N° de télépho	one (facultatif)	the second second second second	the secondary made about a secondary to restrict a secondary of secondary to the secondary secondary secondary		
N° de télécopie (facultatif)		The second secon			
Adresse électronique (facultatio			THE A STREET STREET		



#### BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ



#### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 2/2



	DB 540 Y/ /300301			
BURTIN Jean-François CABINET GEFIB				
82, rue Baudin				
92300   LEVALLOIS PERRET   01.55.90.08.70   01.55.90.25.03				
☐ Oui ☑ Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée				
E RAPPORT DE NECHERCHE Uniquement pour une demande da brevet (y compris division et transformation				
<u>A</u>				
Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques  Oui  Non				
Uniquement pour les personnes physiques  Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)  Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):				
Alexania -	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. MARTIN			
	BURTIN  Jean-François CABINET GEFIB  82, rue Baudin  92300   LEVALLOIS PERRET 01.55.90.08.70 01.55.90.25.03  Uniquement pour une design Uniquement pour une demande da breve  Paiement en deux versements, uniquement Oui Non Uniquement pour les personnes physique Requise pour la première fois pour cette i Requise antérieurement à ce dépôt (joine			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



# NOUVELLES COMPOSITIONS NEUTRACEUTIQUES ET PHARMACEUTIQUES ET LEURS UTILISATIONS

La présente invention s'adresse au domaine de la chimie organique et plus particulièrement au domaine des acides gras polyinsaturés.

La présente invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques ou nutraceutiques riches en acides gras non saturés destinées à prévenir ou à traiter les maladies cardio-vasculaires chez l'homme ou l'animal.

10

Elle a spécifiquement pour objet des compositions neutraceutiques ou pharmaceutiques riches en acides gras non saturés caractérisées en ce qu'elles renferment de l'acide α-linolénique sous forme libre ou combinée, associé à des acides gras à cinq ou à six doubles liaisons.

L'invention concerne effectivement un produit naturel riche en acide α-linolénique tel qu'une huile végétale, et plus précisément l'huile de pépins de kiwi, l'huile de lin, l'huile de caméline...

L'acide α-linolénique peut également être employé sous forme de produit chimique pur ou sous forme de sels notamment le sel de sodium ou le sel de calcium ou encore sous forme d'un ester comme l'α-linolénate de méthyle, d'éthyle ou de glycéryle ou sous forme d'adsorbat dans un dérivé cellulosique tel que l'hydroxyéthyl cellulose, l'hydroxypropyl méthyl cellulose ou bien encore dans les cyclo dextrines.

25

20

Les acides gras à cinq double liaisons sont typiquement l'acide eicosapentaénoïque que l'on trouve en abondance dans les huiles de poisson comme les huiles de flétan, de foie de morue, d'aiglefin, de thon, de sardine ou de requin...

30

Les acides à six double liaisons sont tirés également des huiles de poisson qui sont riches notamment en acide docosahexaénoïque. Une source bien connue d'un tel acide gras est l'huile de thon ou l'huile de sardine...

Les acides gras polyinsaturés peuvent exister également sous forme de concentrés, obtenus notamment par distillation moléculaire d'huiles, permettant ainsi de produire des préparations contenant jusqu'à 50 % d'un acide gras spécifique.

- Les acides gras polyinsaturés peuvent encore être obtenus par extraction par fluide supercritique d'huiles, en utilisant des variations de pression. On peut ainsi obtenir électivement les acides gras polyinsaturés (voir brevet français 2.637.910, N.Hagsma et al. J.Am. Oil Chem Soc. 59(1982) 147).
- On peut encore concentrer des huiles de Ribès et notamment des huiles de pépins de cassis ou de groseilles en acide α-linolénique, par formation d'un complexe solide avec l'urée.

Il est également possible d'enrichir les huiles de poisson en acide eicosapentaénoïque ou en acide docosahexaenoïque par formation d'un complexe avec l'urée (voir demande de brevet européen A1-96 904125.0).

15

20

25

Il est possible de mélanger plusieurs huiles de poisson dans les compositions selon l'invention de manière à augmenter les proportions d'acide eicosapentaénoïque ou d'acide docosahexaénoïque. L'huile de requin ou l'huile de sardine constitue à cet égard une source précieuse en ces acides gras très insaturés.

Les compositions selon l'invention se caractérisent par un rapport déterminé entre les différents acides gras dans le mélange. L'acide α-linolénique est présent d'une manière majoritaire à des concentrations allant de 70 à 90 % de la masse totale, l'acide eicosapenta-énoïque est présent de 10 à 20 % de la masse totale et l'acide docosahexanénoïque à raison de 25 à 35 % de la masse totale des acides gras.

Typiquement une préparation selon l'invention, contient de 800 à 1000 mg d'acide α-linolénique, de 80 à 120 mg d'acide eicosapentaénoïque et de 250 à 300 mg d'acide docosahexaénoïque. Par prise unitaire, la teneur en acide γ-linolénique éventuellement pourra se situer entre 100 et 120 mg par préparation selon l'invention.

10

15

20

25

A titre d'exemple, on a déjà décrit des associations contenant différents acides gras polyinsaturés comme par exemple un granulé contenant de 2 à 7 % d'huile marine ou végétale renfermant de l'acide γ-linolénique, de l'acide eicosapentaénoïque et/ou de l'acide docosahexaenoïque ainsi que d'autres huiles associées à un véhicule soluble dans l'eau. Ces granulés sont ensuite utilisés sous forme de comprimés, en pharmacie, comme suppléments alimentaires, comme produits alimentaires et comme nourriture pour le bétail (voir brevet EP266.323).

On a également décrit l'utilisation d'acide gras comme l'acide γ-linolénique et/ou ses métabolites essentiels et en particulier l'acide dihomo gammalinolénique et/ou de l'acide eicosapentaénoïque, de l'acide stéaridonique, de l'acide docosahexaénoïque (DHA) ou de l'acide eicosapentaénoïque (20 - 5 n-3) dans laquelle les acides gras polyinsaturés sont utilisés tels quels ou sous forme de sel ou sous une autre forme acceptable d'un point de vue pharmacologique, pour préparer un médicament destiné à traiter ou à prévenir une calcification anormale des tissus mous et des vaisseaux chez l'homme et l'animal (voir brevet EP585 027A1).

Cependant, aucun de ces documents ne décrit l'association de l'acide  $\alpha$ -linolénique avec ces deux acides gras polyinsaturés tirés des huiles de poisson. L'acide  $\alpha$ -linolénique joue un rôle très différent car il ne donne pas naissance à des prostaglandines, mais conduit par action de desaturases et d'élongases spécifiques, à des acides gras polyinsaturés de la série n-3 de poids moléculaire plus élevé.

Le problème d'une telle composition selon l'invention a été de trouver une matière première contenant des quantités importantes d'acide  $\alpha$ -linolénique, de préférence supérieure à 50 % de la masse d'huile. L'huile de pépins de kiwi, de lin ou de caméline constitue principalement une telle source en acide  $\alpha$ -linolénique.

L'huile de pépins de kiwi est une matière première abondante tirée des graines de kiwi soit par extraction spécifique sans solvant, soit par épuisement par solvant. L'apport quotidien recommandé en acide α-linolénique est d'environ 2 g par jour. La quantité d'huile de pépins de kiwi à consommer pour atteindre cette dose quotidienne est de 3 ml au total.

Les compositions selon l'invention trouvent une utilisation précieuse en thérapeutique et en diététique pour le prévention et le traitement de l'arthéromatose. L'intérêt pour les acides gras polyinsaturés résulte d'une étude épidémiologique menée par des scientifiques danois sur un échantillon de population esquimo du Groenland dont le taux de maladies cardio coronaires est particulièrement bas. Cet effet a pu être attribué aux acides gras polyinsaturés (EPA et DHA en particulier) d'origine marine incorporées dans leur nourriture.

Les compositions selon l'invention, sont administrées sous forme de capsules renfermant jusqu'à 1.500 mg de composés huileux, donnés à raison de 1 à 3 capsules par jour.

Elles peuvent également se présenter sous forme de granulés, de poudres sur un support pulvérulent ou sous forme d'émulsions buvables. Le problème posé pour la réalisation de telles compositions est de les mettre à l'abri de l'oxydation par l'oxygène atmosphérique et des effets de décomposition par la lumière. L'utilisation de verres teintés, de capsules colorées en réduit les effets. L'addition d'un anti-oxydant naturel comme les tocophérols, ou synthétique comme le BHA ou le TBA évite les phénomènes d'oxydation ou de péroxydation.

Une composition préférée selon l'invention est celle qui contient pour une capsule de 1.500 mg, 900 mg d'acide  $\alpha$ -linolénique, 100 mg d'EPA, 270 mg de DHA et éventuellement 115 mg d'acide  $\gamma$ -linolénique, le complément étant formé d'une huile neutre qui ne rancit pas.

Les exemples suivants servent à illustrer l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.

#### 25 EXEMPLE 1

5

10

15

20

30

Capsules molles d'acide α-linolénique

Huile de pépins de kiwi correspondant à 900 mg d'acide α-linolénique Huile de sardine correspondant à 100 mg d'acide eicosapentaénoique Huile de thon correspondant à 270 mg d'acide docosahexaénoïque Huile de bourrache correspondant à 115 mg d'acide γ-linolénique Huile d'amandes qs pour une capsule pesant 1.500 mg



#### EXEMPLE 2

#### Capsules molles d'acide α-linolénique

Huile de pépins de kiwi en quantité correspondant à 1.000 mg d'acide  $\alpha$ -linolénique.

Concentré de triglycérides d'acide eicosapentaenoïque et d'acide docosahexaénoïque correspondant à 80 mg d'acide eicosapentaenoïque et à 300 mg d'acide docosahéxaénoïque.

Huile d'arachide en quantité suffisante pour une capsule molle de 1.500 mg.

#### EXEMPLE 3

#### Capsules molles d'acide α-linolénique

Huile de pépins de kiwi en quantité correspondant à 800 mg d'acide α-linolénique Concentré d'huile de sardine correspondant à 80 mg d'acide eicosapentaénoïque Concentré d'huile de flétan correspondant à 300 mg d'acide docosahexaénoïque Huile de graines de coton en quantité suffisante pour une capsule molle de 1.500 mg

#### 15 EXEMPLE 4

#### Emulsion buvable d'acide α-linolénique

Huile de pépins de kiwi correspondant à 800 mg d'acide α-linolénique Huile de sardines correspondant à 100 mg d'acide eicosapentaenoïque Huile de requin correspondant à 200 mg d'acide docosahexaénoïque

Huile de maïs 10 ml

Polysorbate 8 ml

Sirop de glucose 20 ml

Eau qsp 100 ml

Arôme abricot qs

25

#### **EXEMPLE 5**

Emulsion buvable d'acide α-linolénique

Huile de pépins de kiwi 25 g

Huile de sardines 12 g

30 Huile de thon 20 g

Stéarate de poly éthylène glycol 2 g

Poly éthylène glycol 12 g

Terbutyl hydroxyanisole 1 g

Arôme qs

Ethanol 20 g

Eau qsp 100 g

10

15

25

#### REVENDICATIONS

- Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques riches en acides gras non saturés caractérisées en ce qu'elles renferment de l'acide α-linolénique sous forme libre ou combinée, associée à des acides gras à cinq et à six double liaisons, en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique.
- 2. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 1, dans lesquelles l'acide  $\alpha$ -linolénique est présent sous forme d'acide libre, de sel d'acide  $\alpha$ -linolénique ou de glycéride d'acide  $\alpha$ -linolénique.
- 3. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 1 ou la revendicatoin 2, dans lesquelles l'acide α-linolénique est présent sous forme d'adsorbat dans un dérivé cellulosique ou dans une cyclodextrine.
- Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, dans lesquelles l'acide gras à cinq double liaisons est l'acide eicosapentaenoïque.
- Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquelles l'acide gras à six double liaisons est l'acide docosahexaénoïque.
  - 6. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 4, dans lesquelles l'acide gras à cinq double liaisons est présent sous forme d'huile de poisson choisie dans le groupe de l'huile de flétan, l'huile de foie de morue, l'huile d'aiglefin, l'huile de thon, l'huile de sardine et l'huile de requin.
- Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 5, dans lesquelles l'acide gras à six double liaisons est présent sous forme d'huile de poisson choisie dans le groupe de l'huile de thon et l'huile de sardine

#### REVENDICATIONS

Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques riches en acides gras non saturés

 caractérisées en ce qu'elles renferment de l'acide α-linolénique sous forme libre ou combinée, associée à des acides gras à cinq et à six double liaisons, sous la forme de capsules, de granulés, de poudre sur un support pulvérulent ou sous forme d'émulsions buvables.

5

15

20

- Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 1, dans lesquelles l'acide α-linolénique est présent sous forme d'acide libre, de sel d'acide α-linolénique ou de glycéride d'acide α-linolénique.
  - Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 1 ou la revendicatoin 2, dans lesquelles l'acide α-linolénique est présent sous forme d'adsorbat dans un dérivé cellulosique ou dans une cyclodextrine.
    - 4. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, dans lesquelles l'acide gras à cinq double liaisons est l'acide eicosapentaenoïque.
    - 5. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquelles l'acide gras à six double liaisons est l'acide docosahexaénoïque.
  - 6. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 4, dans lesquelles l'acide gras à cinq double liaisons est présent sous forme d'huile de poisson choisie dans le groupe de l'huile de flétan, l'huile de foie de morue, l'huile d'aiglefin, l'huile de thon, l'huile de sardine et l'huile de requin.
- Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 5, dans
   lesquelles l'acide gras à six double liaisons est présent sous forme d'huile de poisson choisie dans le groupe de l'huile de thon et l'huile de sardine

20

- 8. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide α-linolénique est présent sous forme d'une huile riche ou concentrée en acide α-linolénique.
- Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide α-linolénique est présent sous forme d'huile de pépins de kiwi.
- 10. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications
   précédentes dans lesquelles l'acide α-linolénique est présent à une concentration allant de 70 à 90 % de la masse totale.
  - 11. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide eicosapentaénoïque est présent à raison de 10 à 20 % de la masse totale.
  - 12. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide docosahexaénoïque est présent à raison de 25 à 35 % de la masse totale.
  - 13. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes qui contiennent en outre de l'acide γ-linolénique.
  - 14. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 12, qui contiennent de 800 à 1.000 mg d'acide α-linolénique, de 80 à 120 mg d'acide eicosapentaénoïque et de 250 à 300 mg d'acide docosahexaénoïque, en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte non toxique.
- 15. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'excipient ou le véhicule est un de ceux qui servent pour la réalisation de formes solides ou liquides ingérables.

- 8. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide α-linolénique est présent sous forme d'une huile riche ou concentrée en acide α-linolénique.
- Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide α-linolénique est présent sous forme d'huile de pépins de kiwi.
- 10. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications
   précédentes dans lesquelles l'acide α-linolénique est présent à une concentration allant de 70 à 90 % de la masse totale.

- 11. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide eicosapentaénoïque est présent à raison de 10 à 20 % de la masse totale.
- 12. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide docosahexaénoïque est présent à raison de 25 à 35 % de la masse totale.
- 13. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes qui contiennent en outre de l'acide  $\gamma$ -linolénique.
- 14. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à
   12, qui contiennent de 800 à 1.000 mg d'acide α-linolénique, de 80 à 120 mg d'acide eicosapentaénoïque et de 250 à 300 mg d'acide docosahexaénoïque, sous la forme de capsules, de granulés, de poudre sur un support pulvérulent ou sous forme d'émulsions buvables.
- 30 15. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'excipient ou le véhicule est une huile neutre qui ne rancit pas choisie dans le groupe formé de l'huile d'amandes, de l'huile d'arachides, de l'huile

- 16. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes sous la forme de capsules, de granulés, de poudre sur un support pulvérulent ou sous forme d'émulsions buvables.
- 5 17. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles renferment environ 900 mg d'acide α-linolénique, environ 100 mg d'acide eicosapentaénoïque, environ 270 mg d'acide docosahexaénoïque et environ 115 mg d'acide γ-linolénique, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique ; pharmaceutiquement- acceptable.

de graine de coton, de l'huile de maïs, de l'eau additionnée de polysorbate, d'eau et d'éthanol additionné de stéarate de polyéthylène glycol.

16. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes sous la forme de capsules, de granulés, de poudre sur un support pulvérulent ou sous forme d'émulsions buvables.

5

17. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles renferment environ 900 mg d'acide α-linolénique, environ
 100 mg d'acide eicosapentaénoïque, environ 270 mg d'acide docosahexaénoïque et environ 115 mg d'acide γ-linolénique, dispersés dans une huile qui ne rancit pas.